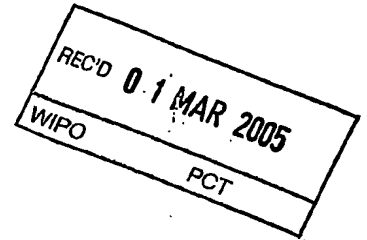


EP05/445

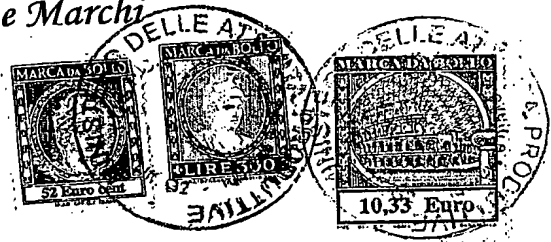


Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

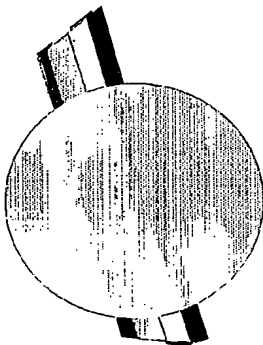
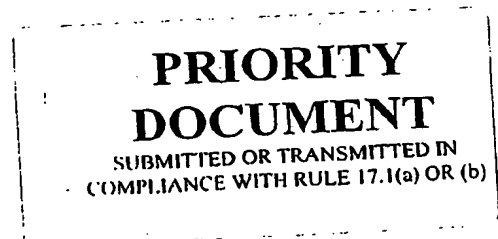
Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000146

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

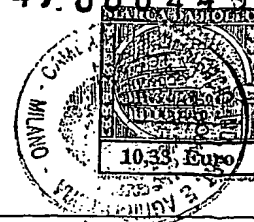
ROMA li 22 NOV. 2004



IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotta
Giampietro Carlotta

MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N° MI 2004 A 0 0 0 1 4 6

A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 01258691003
LOCALITÀ DI RESIDENZA/STATO	A4	ROMA		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
A. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO COMPLETO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
C. TITOLO	C1	"Ibopamina maleato, metodo per prepararlo e composizioni farmaceutiche che lo comprendono"		

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	PINZA MARIO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	MAUGERI CATERINA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	CAZZOLLA NICOLA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	
NAZIONALITÀ	D2	

E. CLASSE PROPOSTA

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E1	E2	E3	E4	E5

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI	G1				
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. DR. MASSIMO MARCHI 				

MODULO A (2/2)

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM


LA/E SOTTODICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	ISCR. N. 202 MARCHI MASSIMO
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	MARCHI & PARTNERS S.R.L.
INDIRIZZO COMPLETO	I3	VIA PIRELLI, 19
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20124 MILANO
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORIO 1 ESEMPLARE)	1		9
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 1 ESEMPLARE)	0		
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	0		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO	0		
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE	0		
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO	SI		
PROCURA GENERALE	NO		
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	NO		
	(LIRE/EURO)	IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE	
ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	CENTOESSANTADUE/69 (162,69)	
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	D	F
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	NO		
DATA DI COMPILAZIONE	28/01/2004		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	P.F. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. DR. MASSIMO MARCHI <i>mmarchi</i>		

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2004 A 0 0 0 1 4 6		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		COD. 15
IN DATA	30 GEN. 2004	IL/ I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE	L'UFFICIALE ROGANTE		
<i>Luigi Rina</i>			<i>CORTONESI MAURIZIO</i>

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

30 GEN. 2004

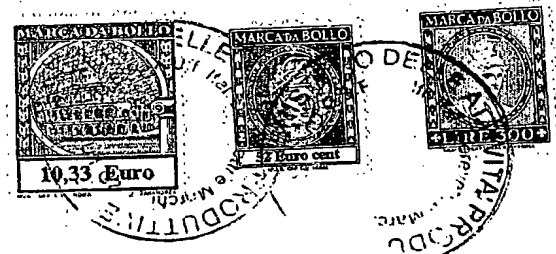
NUMERO DI DOMANDA: MI 2004 A 0 0 0 1 4 6	DATA DI DEPOSITO:
A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO	
AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. ROMA	
C. TITOLO	
"Ibopamina maleato, metodo per prepararlo e composizioni farmaceutiche che lo comprendono"	

SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E. CLASSE PROPOSTA				

O. RIASSUNTO

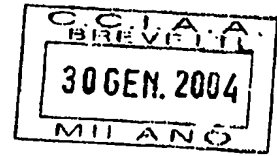
Viene descritto il sale Ibopamina maleato (1:1), un metodo per prepararlo ed una composizione farmaceutica che lo comprende.

P. DISEGNO PRINCIPALE



FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	P.P. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A. DR. MASSIMO MARCHI <i>mmarchi</i>
--------------------------------	---

Dr. Massimo MARCHI



DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Ibopamina maleato, metodo per prepararlo e composizioni farmaceutiche che lo comprendono"

a nome: Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.

Inventori: Pinza Mario, Maugeri Caterina, Cazzolla Nicola

La presente invenzione riguarda il sale ibopamina maleato (1:1), un metodo per prepararlo ed una composizione farmaceutica per uso oftalmico che lo comprende.

US 4 218 470 descrive l'ibopamina (epinina 3,4,-O-diisobutirrato) come farmaco utile nel trattamento sistemico di affezioni cardiovascolari.

EP-A-0 205 606 descrive l'uso dell'ibopamina e dei suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili come midriatico. Il sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile specificatamente esemplificato e sperimentato in questo documento è il cloridrato.

EP-A-0 442 958 descrive una soluzione farmaceutica acquosa per uso oftalmico comprendente un sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile della ibopamina, in cui detta soluzione è tamponata a pH 4,5 e comprende da 0,1 a 0,5 parti in peso di idrossipropil metil cellulosa per ogni parte in peso di detto sale di ibopamina. Anche in questo caso, il sale di addizione acida farmaceuticamente accettabile specificatamente esemplificato e sperimentato è il cloridrato.

Ora è stato trovato che il maleato presenta una tollerabilità locale migliorata rispetto al cloridrato.

MI 2004 A 0 0 0 1 4 6

In un suo primo aspetto, la presente invenzione riguarda quindi l'ibopamina maleato (1:1).

Il sale ibopamina maleato (1:1) viene facilmente preparato mediante tecniche note come, ad esempio, l'aggiunta di acido maleico, disciolto in un adatto solvente organico, ad ibopamina base, anch'essa disciolta in un adatto solvente organico, in rapporto molare 1:1.

Detta aggiunta viene preferibilmente effettuata in atmosfera di un gas inerte ed a temperatura ambiente.

Il sale così formatosi (ibopamina maleato 1:1) viene poi isolato mediante tecniche note che comprendono la precipitazione del sale e la sua filtrazione o mediante allontanamento dei solventi per evaporazione.

In una forma di realizzazione preferita, il suddetto solvente organico è acetone ed il sale viene precipitato dalla soluzione acetonica mediante aggiunta di etere etilico.

In un suo secondo aspetto, la presente invenzione riguarda quindi un metodo per preparare l'ibopamina maleato (1:1), caratterizzato dal fatto di comprendere l'aggiunta di acido maleico, disciolto in un adatto solvente organico, ad ibopamina base, anch'essa disciolta in un adatto solvente organico, in rapporto molare 1:1.

Grazie alla sua miglior tollerabilità locale l'ibopamina maleato si è rivelata particolarmente utile per uso oftalmico a scopo diagnostico e terapeutico.

In un suo terzo aspetto, la presente invenzione riguarda quindi una composizione farmaceutica per uso oftalmico caratterizzata dal fatto di

comprendere ibopamina maleato (1:1) insieme ad almeno un veicolo farmaceuticamente accettabile.

Un tipico esempio di stato patologico che può trarre giovamento dal trattamento con una composizione farmaceutica secondo la presente invenzione è l'ipotonia oculare.

A scopo diagnostico la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione viene vantaggiosamente utilizzata come midriatico.

Preferibilmente, la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione si presenterà sotto forma di pomata o di collirio e potrà comprendere anche altri veicoli adatti per uso oftalmico come il glicole etilenico, PEG; carbossimetilcellulosa, mannitolo, sorbitolo, polossameri, metilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossipropilcellulosa e simili.

Tale composizione potrà anche comprendere altri ingredienti tradizionali come: conservanti, stabilizzanti, tensioattivi, tamponi, sali per regolare la pressione osmotica, emulsionanti, e simili.

Se richiesto da particolari usi diagnostici o terapeutici, la composizione farmaceutica secondo la presente invenzione può comprendere altri ingredienti farmacologicamente attivi la cui somministrazione contemporanea sia utile come, ad esempio, l'acido ialuronico.

La quantità di ibopamina maleato nella composizione farmaceutica della presente invenzione può variare entro un ampio intervallo in funzione di fattori noti come, per esempio, il particolare uso diagnostico od il particolare tipo di malattia da trattare, la gravità della malattia ed il numero di somministrazioni giornaliere. Tuttavia, la quantità ottimale può essere determinata dal tecnico del ramo in modo facile e routinario.

Tipicamente, la quantità di ibopamina nella composizione farmaceutica della presente invenzione è compresa fra lo 0,01 ed il 6% in peso e, ancor più preferibilmente, fra lo 0,1 ed il 5 % in peso.

Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche ben note al chimico farmaceutico che comprendono la miscelazione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare la presente invenzione senza tuttavia limitarla.

Esempio 1

Preparazione dell'Ibopamina Maleato

Fase a)

Ad una soluzione di ibopamina cloridrato (4 g) in acqua (10 ml) è stata aggiunta, sotto agitazione, una soluzione satura di carbonato di sodio fino a che non si è più formato un precipitato.

Il precipitato è stato estratto in etere etilico (50 ml). La fase organica è stata separata, anidrificata su solfato di sodio e filtrata rapidamente su buchner. Infine, l'etere è stato allontanato per evaporazione a temperatura ambiente ed a pressione ridotta.

Il residuo solido così ottenuto era costituito da ibopamina base (3 g).

Fase b)

Ad una soluzione di ibopamina base (1,78 g; 0,005 moli) in acetone (10 ml) è stata aggiunta, in atmosfera inerte ed a freddo a temperatura ambiente una soluzione di acido maleico (674 mg; 0,005 moli) in acetone (5 ml).



La soluzione è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente (20 min.). Poi è stato aggiunto etere etilico, goccia a goccia, sino ad opalescenza e l'agitazione è proseguita fino a completezza della precipitazione (30 min. dalla comparsa dell'opalescenza)

Il solido è stato raccolto per filtrazione ed è stato lavato con etere etilico. È stato così ottenuto il prodotto desiderato (1 g).

P.f.= 107-108°C.

Analisi Elementare

Per $C_{21}H_{29}N_4O_8$	C	H	N
Calcolato	59,56	6,90	3,31
Trovato	59,53	6,92	3,27

Saggio 1

Tollerabilità Oculare

Sono state usate due soluzioni acquose.

La prima comprendeva il 2% in peso di ibopamina cloridrato (corrispondente all'1,79% in peso di ibopamina) tamponata a pH 7,0.

La seconda comprendeva il 2,46% in peso di ibopamina maleato (corrispondente all'1,79% in peso di ibopamina)) tamponata a pH 7,0.

Sono stati usati 12 conigli maschi (New Zealand White del peso medio di 2 kg e di età media di 10 mesi suddivisi in due gruppi di 6 conigli ciascuno. Il primo gruppo è stato trattato con 0,1 ml della prima soluzione in esame 6 volte al giorno per 15 giorni. Il secondo gruppo è stato trattato con 0,1 ml della seconda soluzione in esame 6 volte al giorno per 15 giorni.

La tollerabilità è stata valutata secondo J. Draize et al., Pharmacol. Exp. Ther., 83, 377-390 (1944). I risultati sono mostrati nella seguente Tabella 1.

Tabella 1

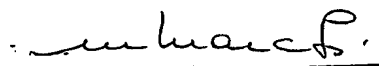
		Prima della prima applicazione	Dopo l'ultima applicazione
		Ibopamina cloridrato	Ibopamina maleato
Congiuntiva	Arrossamento	1	1
	Rigonfiamento	1	0
	Lacrimazione	2	1
Iride		1	0
Cornea	Opacità	1	0
	Area della cornea colpita da opacità	2	1
	Punteggio Totale	8	3

RIVENDICAZIONI

1. Il sale Ibopamina maleato (1:1).
2. Una composizione farmaceutica per uso oftalmico caratterizzata dal fatto di comprendere ibopamina maleato (1:1) insieme ad almeno un veicolo farmaceuticamente accettabile.
3. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2, caratterizzata dal fatto di presentarsi sotto forma di pomata o di collirio.
4. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 o 3, caratterizzata dal fatto che la quantità di ibopamina è compresa fra lo 0,01 ed il 6% in peso.
5. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 2 o 3, caratterizzata dal fatto che la quantità di ibopamina è compresa fra lo 0,1 ed il 5 % in peso.
6. Un procedimento per preparare il sale ibopamina maleato (1:1), caratterizzato dal fatto di comprendere l'aggiunta di acido maleico, disciolto in un adatto solvente organico, ad ibopamina base, anch'essa disciolta in un adatto solvente organico, in rapporto molare 1:1.
7. Un procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che la suddetta aggiunta viene effettuata in atmosfera di un gas inerte
8. Un procedimento secondo la rivendicazione 6 o 7, caratterizzato dal fatto che la suddetta aggiunta viene effettuata a temperatura ambiente.
9. Un procedimento secondo una qualsiasi delle suddette rivendicazioni da 6 ad 8, caratterizzato dal fatto che il sale formatosi viene isolato mediante precipitazione e filtrazione.

Dr. Massimo MARCHI

10. Un procedimento secondo una qualsiasi delle suddette rivendicazioni da 6 a 9, caratterizzato dal fatto che il suddetto solvente organico è l'acetone.
11. Un procedimento secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che il sale viene precipitato dalla soluzione acetonica mediante aggiunta di etere etilico.


Dr. Massimo MARCHI

